

# **PERBEDAAN TINGKAT EKSPRESI *INTERLEUKIN-35* PADA STADIUM III DAN STADIUM IV PENDERITA KARSINOMA NASOFARING TIPE *UNDIFFERENTIATED***

**TESIS**

**Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Magister  
Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Minat Utama Ilmu Biomedik**



**Siti Nurhikmah**

**S 500809121**

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS SEBELAS MARET  
SURAKARTA**

**2016**

**PERBEDAAN TINGKAT EKSPRESI *INTERLEUKIN-35* PADA  
STADIUM III DAN STADIUM IV PENDERITA KARSINOMA  
NASOFARING TIPE *UNDIFFERENTIATED***

Disusun oleh :

**Siti Nurhikmah**

**S 500809121**

Telah disetujui oleh Tim Pembimbing :

<b>Pembimbing I</b>	<b>dr. Made Setiamika, Sp.T.H.T.K.L. (K)</b> .....
	<b>NIP. 195507271983121002</b>

<b>Pembimbing II</b>	<b>Prof. Dr. Priyambodo, dr., Sp.MK, MS</b> .....
	<b>NIP. 194309181976091001</b>

**Telah dinyatakan memenuhi syarat**

**Pada tanggal .....**

**Mengetahui,**

**Kepala Program Studi Magister Kedokteran Keluarga  
Program Pascasarjana UNS**

**Prof. Dr. A.A. Subiyanto, dr., MS.**  
**NIP. 194811071973101003**

**PERBEDAAN TINGKAT EKSPRESI *INTERLEUKIN-35* PADA  
STADIUM III DAN STADIUM IV PENDERITA KARSINOMA  
NASOFARING TIPE *UNDIFFERENTIATED***

**TESIS**

Disusun oleh :

**Siti Nurhikmah**

**S 500809121**

**Dewan Penguji**

Jabatan	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua	<b>Prof. Dr. A.A. Subiyanto, dr., MS. NIP. 194811071973101003</b>	.....	.....
Sekretaris	<b>Dr. Noer Rachma, dr., SpRM NIP. 195506281983122001</b>	.....	.....
Anggota	<b>1. dr. Made Setiamika, Sp.T.H.T.K.L.(K) NIP. 195507271983121002</b>	.....	.....
	<b>2. Prof. Dr. Priyambodo, dr., Sp.MK, MS NIP. 194309181976091001</b>	.....	.....

Mengetahui,

**Direktur  
Program Pascasarjana UNS**

**Kepala Program Studi  
Magister Kedokteran Keluarga  
Program Pascasarjana UNS**

**Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah, M.Pd  
NIP. 196007271987021001**

**Prof. Dr. A.A. Subiyanto, dr., MS.  
NIP. 194811071973101003**

## PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini, penulis :

Nama : Siti Nurhikmah

NIM : S500809121

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa tesis yang berjudul “ **Perbedaan Tingkat Ekspresi *Interleukin-35* pada Stadium III dan Stadium IV Penderita Karsinoma Nasofaring Tipe *Undifferentiated*** “ adalah betul-betul karya sendiri. Hal-hal yang bukan karya penulis, dalam tesis tersebut diberi tanda *citasi* dan ditunjukkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti pernyataan penulis tidak benar, maka penulis bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan tesis dan gelar yang penulis peroleh dari tesis tersebut.

Surakarta, 18 Februari 2016

Yang Membuat Pernyataan

Penulis

## **DAFTAR RIWAYAT HIDUP**

### **A. IDENTITAS**

Nama : dr. Siti Nurhikmah  
NIM : S500809121  
Tempat/Tanggal Lahir : Brebes, 29 April 1978  
Agama : Islam  
Jenis Kelamin : Perempuan  
Pekerjaan : PNS

### **B. RIWAYAT PENDIDIKAN**

1. MI. Ikhsaniyah - Brebes : Tahun 1984 - 1990
2. SMPN 2 – Brebes : Tahun 1990 - 1993
3. SMUN 1 – Brebes : Tahun 1993 - 1996
4. FK Universitas Diponegoro – Semarang : Tahun 1996 - 2002
5. PPDS THT-KL FK UNS – Surakarta : Juli 2009 - Sekarang
6. Magister Kedokteran Keluarga Minat Biomedik : Juli 2009 - Sekarang  
Pascasarjana UNS

### **C. RIWAYAT KELUARGA**

1. Nama Orangtua : (Alm). H. Chasanuddin  
Hj. Sunaeni
2. Nama Suami : Rahman Ibnu Rusdi, SSi.
3. Nama Anak : Inez Aulia Rahma  
Emil Shalahuddin Rahman  
Affan Hafidzuddin Rahman

#### **D. RIWAYAT PEKERJAAN**

1. Dokter PTT Brigade Siaga Bencana RSUP. Dr. Kariadi Tahun 2003-2005.
2. Dokter Puskesmas Trangkil Kabupaten Pati Tahun 2006-2009.

## KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan kesehatan sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Tesis ini disusun untuk memenuhi persyaratan mencapai derajat Magister Kesehatan dalam Program Pendidikan Pasca Sarjana Program Studi Kedokteran Keluarga Minat Utama Ilmu Biomedik Universitas Sebelas Maret dengan judul **“PERBEDAAN TINGKAT EKSPRESI *INTERLEUKIN-35* PADA STADIUM III DAN STADIUM IV PENDERITA KARSINOMA NASOFARING TIPE *UNDIFFERENTIATED*”**.

Dengan segala kerendahan dan ketulusan hati bahwa tanpa bimbingan semua staf pendidik dan bantuan semua pihak yang terlibat, maka karya ilmiah ini tidak akan bisa dibuat dan diselesaikan. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga kepada yang terhormat :

1. Prof. Dr. Ravik Karsidi, Drs., MS, selaku Rektor UNS, penulis mengucapkan terima kasih atas kesempatan pendidikan yang diberikan kepada penulis.
2. Prof. Dr. Hartono dr., M.Si, selaku Dekan FK UNS, penulis mengucapkan terima kasih atas kesempatan pendidikan yang diberikan kepada penulis.
3. Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah, M.Pd, selaku Direktur Program Pasca Sarjana UNS, penulis mengucapkan terima kasih atas kesempatan pendidikan yang diberikan kepada penulis.

4. Prof. Dr. A.A. Subiyanto, dr., MS, selaku Kepala Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Program Pasca Sarjana UNS dan penguji, penulis mengucapkan terima kasih atas kesempatan, nasehat, tuntunan, dukungan selama menjalani pendidikan serta bimbingan pada penyusunan tesis
5. dr. Made Setiamika, Sp.T.H.T.K.L (K), selaku Kepala Bagian SMF THT-KL RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan selaku Pembimbing I, penulis mengucapkan terima kasih atas kesempatan, semua nasehat, dukungan, bimbingan selama menjalani pendidikan serta bimbingan pada penyusunan tesis.
6. Prof. Dr. Priyambodo, Sp.MK, dr., MS selaku Pembimbing II, penulis mengucapkan terima kasih atas tuntunan, dukungan serta bimbingan pada penyusunan tesis.
7. Dr. Noer Rachma, dr., Sp.RM, selaku penguji, penulis mengucapkan terima kasih atas tuntunan, dukungan serta bimbingan pada penyusunan tesis
8. dr. Hadi Sudrajad, Sp.T.H.T.K.L, M.Si.Med, selaku Ketua Program Studi PPDS I IK THT-KL FK UNS/ RSUD Dr. Moewardi Surakarta, penulis mengucapkan terima kasih atas kesempatan, tuntunan, nasehat, dukungan serta bimbingan selama menjalani pendidikan.
9. Seluruh staf pengajar Ilmu Kesehatan THT-KL FK. UNS: Almarhum Prof. Dr. dr. Muhardjo, DHA, Sp.T.H.T.K.L (K), dr. Djoko SS. Sp.T.H.T.K.L (K), MBA, MARS, Msi, dr. Sutomo Sudono, Sp.T.H.T.K.L (K), Almarhum dr. Chairul Hamzah, Sp.T.H.T.K.L (K), dr. Bambang Suratman, Sp.T.H.T.K.L (K), dr. Sudarman, Sp.T.H.T.K.L (K), dr. S. Hendradewi, Sp.T.H.T.K.L, M.Si.Med, dr. Vicky Eko NH, M.Sc, Sp.T.H.T.K.L, dr.



Imam Prabowo, Sp.T.H.T.K.L, dr. Putu Wijaya K, Sp.T.H.T.K.L, dr. Novi Primadewi, Sp.T.H.T.K.L, MKes, dr. Dewi Pratiwi, Sp.T.H.T.K.L, MKes, dr. Niken Dyah AK, Sp.T.H.T.K.L, MKes, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala bimbingan dan arahan selama proses pendidikan dan penyelesaian penelitian ini.

10. Seluruh staf pengajar Ilmu Kesehatan THT-KL di RS jejaring : Dr. dr. Iwan Setiawan Adji, Sp.T.H.T.K.L, dr. Anton Christanto, Sp.T.H.T.K.L,M.Kes, dr. Dony, Sp.T.H.T.K.L, M.Kes, dr. Eko Tavip R, Sp.T.H.T.K.L, MKes, dr. Sunaryo, Sp.T.H.T.K.L, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala bimbingan dan arahan selama proses pendidikan dan penyelesaian penelitian ini.
11. Terima kasih kepada seluruh pasien Karsinoma Nasofaring di Poli THT-KL RSUD Dr. Moewardi Surakarta, yang telah bersedia menyetujui *informed consent* dan bersedia menjadi sampel penelitian ini.
12. Terima kasih kepada teman sejawat residen THT-KL dan seluruh paramedis RSUD Dr. Moewardi serta Bagian/Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Moewardi/FK. UNS Surakarta dan semua pihak yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung.
13. Terima kasih kepada kedua orang tua, (Alm) H. Chasanuddin dan Ibu Hj. Sunaeni, yang selalu mendoakan dan memberikan dukungan material dan spiritual kepada penulis. Tidak lupa terima kasih kepada mertua Bapak H. Rusdi, BSc dan Ibu Sri Hartini yang mendoakan, memberikan dukungan dan semangat.

14. Kepada suami tercinta Rahman Ibnu Rusdi, Ssi dan anak-anak tersayang Inez Aulia Rahma, Emil Shalahuddin Rahman, dan Affan Hafizuddin Rahman yang selalu menemani disaat suka maupun duka, pemberi semangat utama, serta menjadi motivasi penulis untuk menyelesaikan pendidikan dan penelitian ini, serta kakak dan adik-adik yang selalu memberikan dukungan dan semangat moral kepada penulis.
15. Terima kasih kepada semua pihak yang terlibat secara langsung dan tidak langsung dalam proses pendidikan dan penyusunan penelitian ini yang tidak bisa disebutkan satu-persatu.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ini jauh dari sempurna dan mohon kiranya diharapkan akan mendorong penelitian lebih lanjut agar lebih bermanfaat.

Pada kesempatan ini pula penulis menyampaikan maaf yang setulus-tulusnya kepada semua staf dosen pengajar, teman sejawat, paramedis dan karyawan di lingkungan Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret / RSUD Dr. Moewardi dan Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Pascasarjana Universitas Sebelas Maret , atas semua kesalahan dan kekhilafan selama menempuh pendidikan ini.

Semoga Allah SWT selalu memberkati kita semua, Aamiin.

Surakarta, Februari 2016

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>SURAT PERNYATAAN</b> .....	iv
<b>DAFTAR RIWAYAT HIDUP</b> .....	v
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	vii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xiii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiv
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xv
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xvi
<b>ABSTRAK</b> .....	xvii
<b>ABSTRACT</b> .....	
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
A.Latar Belakang Masalah.....	1
B.Rumusan Masalah.....	3
C.Tujuan Penelitian.....	3
D.Manfaat Penelitian.....	3
E.Orisinalitas Penelitian.....	4
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	6
A. Anatomi Nasofaring.....	6
B. Karsinoma Nasofaring.....	8
C. Sitokin.....	14
D. <i>Family Interleukin-12</i> .....	16
E. <i>Interleukin-35</i> .....	19
F. Peran <i>Interleukin-35</i> pada Tumor.....	22
G. Imunohistokimia.....	26
H. Kerangka Teori.....	31
I. Kerangka Konsep.....	33
J. Hipotesis .....	33
<b>BAB III. METODE PENELITIAN</b> .....	34
A. Jenis Penelitian .....	34
B. Tempat dan Waktu.....	34
C. Populasi Penelitian.....	35
D. Sampel Penelitian.....	35
E. Besar Sampel.....	36
F. Cara Pengambilan Sampel.....	37
G. Variabel Penelitian.....	37
H. Definisi Operasional Variabel .....	37
I. Bahan dan Alat.....	39
J. Cara Penelitian.....	40
K. Alur Penelitian.....	44
L. Pengolahan Data .....	45
M. Etika Penelitian.....	45

<b>BAB IV. HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>46</b>
A. Karakteristik Sampel .....	46
B. Deskripsi Ekspresi IL-35 .....	47
C. Perbedaan Ekspresi IL-35 Pada Stadium III dan Stadium IV Pada Penderita KNF Tipe <i>Undifferentiated</i> .....	50
<b>BAB V. PEMBAHASAN .....</b>	<b>52</b>
A. Deskripsi Data Dasar Karakteristik Sampel.....	52
B. Analisis Uji Beda Ekspresi IL-35 Pada Stadium III dan Stadium IV Pada Penderita KNF Tipe <i>Undifferentiated</i> .....	54
C. Keterbatasan Penelitian.....	56
<b>BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>57</b>
A. Kesimpulan .....	57
B. Saran .....	57
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>58</b>
<b>LAMPIRAN</b>	

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Anatomi Nasofaring.....	7
Gambar 2.2. Sebagian anggota <i>Family</i> Interleukin 12 .....	19
Gambar 2.3. A. Reseptor dan tranduksi sinyal dari family IL-12 B. Reseptor dan tranduksi sinyal dari IL-35.....	21
Gambar 4.1. Diagram batang distribusi ekspresi IL-35 berdasarkan stadium KNF tipe undifferentiated.....	48
Gambar 4.2. Pengecatan HE pada karsinoma nasofaring tipe undifferentiated dengan pembesaran 400x pada optilab mikroskop olympus CX.21 yang difoto dengan software kamera Scopelimage 9.0(H1C).....	49
Gambar 4.3 Ekspresi IL-35 dengan pengecatan imunohistokima pada karsinoma nasofaring tipe undifferentiated dengan pembesaran 400x pada optilab mikroskop olympus CX.21 yang difoto dengan software kamera Scopelimage 9.0(H1C)..	49
Gambar 4.4. Boxplot perbandingan ekspresi IL-35 antara pasien KNF tipe undifferentiated stadium III dan stadium IV.....	51

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Penelitian lain yang terkait dengan judul penelitian ini.....	5
Tabel 4.1. Deskripsi Karakteristik Sampel.....	46
Tabel 4.2. Deskripsi Ekspresi IL-35 .....	47
Tabel 4.3. Uji Normalitas dan uji beda Ekspresi IL-35 pada stadium III dan stadium IV penderita KNF tipe <i>Undifferentiated</i> .....	50

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	<i>Ethical Clearance</i>
Lampiran 2	Surat Pernyataan Selesai Pengambilan Data
Lampiran 3	Formulir Persetujuan
Lampiran 4	Status Penelitian
Lampiran 5	Data Penelitian

## DAFTAR SINGKATAN

ABC	: <i>Avidin-Biotin Complex</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
CTL	: <i>Cytotoxic T Lymphocytes</i>
CTLA4	: <i>Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4</i>
DAB	: <i>3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
Ebi3	: <i>Epsteinn-Barr Virus Induced Gene 3</i>
EBV	: <i>Epsteinn-Barr Virus</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte Colony Stimullating Factor</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte Macrophage Colony Stimullating Factor</i>
gp	: <i>glikoprotein</i>
HRP	: <i>Horse Radish Peroxidase</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
iTreg	: <i>induced T regulator</i>
iTr35	: <i>induced T regulator 35</i>
kDa	: <i>kilo Dalton</i>
KNF	: <i>Karsinoma Nasofaring</i>
LIF	: <i>Leukemia Inhibitory Factor</i>
MDSCs	: <i>Myeloid Derived Suppresor Cells</i>
MHC	: <i>Major Histocompability Complex</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
nTreg	: <i>natural regulatory T cells</i>
r	: <i>recombinant</i>
R	: <i>Reseptor</i>
RNA	: <i>Ribo Nucleic Acid</i>
PAP	: <i>Prostatic Acid Phosphatase</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffered Saline</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
Tconv	: <i>conventional T cell</i>
Th	: <i>T helper</i>
TIDCs	: <i>Tumor Infiltrating Dendritic Cells</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
Treg	: <i>T regulator</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>



Siti Nurhikmah. NIM S500809121. 2016. *Perbedaan Tingkat Ekspresi Interleukin-35 pada Stadium III dan Stadium IV Penderita Karsinoma Nasofaring Tipe Undifferentiated*. TESIS. Pembimbing I : dr. Made Setiamika, Sp.T.H.T.K.L. (K), Pembimbing II : Prof . Dr. Priyambodo, dr., Sp.MK, MS. Program Studi Magister Kedokteran Keluarga, Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret.

## ABSTRAK

**Latar belakang :** Karsinoma nasofaring merupakan tumor ganas epitel nasofaring. Sel tumor dapat memproduksi *Interleukin-35* yang akan mendukung pertumbuhan tumor dan menghambat respon imun. Ekspresi IL-35 yang tinggi menunjukkan prognosis yang buruk pada pasien.

**Tujuan penelitian:** Untuk menganalisa perbedaan tingkat ekspresi IL-35 pada stadium III dan stadium IV karsinoma nasofaring tipe *undifferentiated*.

**Metode penelitian:** Observasional analitik dengan desain *cross sectional* menggunakan 15 sampel stadium III dan 15 sampel stadium IV jaringan biopsi KNF tipe *undifferentiated* yang dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk mengetahui ekspresi IL-35 kemudian dilakukan penghitungan dengan IDS dan dianalisa.

**Hasil penelitian :** Pengukuran IDS ekspresi IL-35 pada stadium III menghasilkan rerata  $232,63 \pm 73,18$  sedangkan pada stadium IV menghasilkan rerata  $235,26 \pm 54,94$ . Hasil uji beda dengan *mann-whitney test* didapatkan nilai  $p = 0,771$ .

**Simpulan :** Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara ekspresi IL-35 pada stadium III dan stadium IV KNF tipe *undifferentiated*.

**Kata kunci :** KNF tipe *undifferentiated*, Interleukin-35, stadium III, stadium IV.

Siti Nurhikmah. NIM S500809121. 2016. *The Differences of Interleukin - 35 Expression Levels in Stage III and Stage IV Nasopharyngeal Carcinoma Undifferentiated Type Patients*. THESIS. First Supervisor : dr. Made Setiamika, Sp.T.H.T.K.L. (K), Second Supervisor : Prof . Dr. Priyambodo, dr., Sp.MK, MS. Magister of Family Medicine Graduate Programe, Sebelas Maret University.

## ABSTRACT

**Background:** Nasopharyngeal carcinoma is a malignant tumor of nasopharyngeal epithelium. Tumor cells produced Interleukin-35, which will support the growth of tumors and inhibit the immune response. High expression of IL-35 indicated a poor prognosis for patients .

**Aim :** To analyze the differences of IL-35 expression levels in stage III and stage IV nasopharyngeal carcinoma undifferentiated type patients.

**Methods:** Analytic observational study with cross sectional design using 15 stage III and 15 stage IV samples of NPC undifferentiated type biopsy tissue then performed immunohistochemical staining to determine the expression of IL-35 then were calculated by IDS and analyzed.

**Results:** IDS measurement of IL - 35 expression in stage III resulted in an average  $232.63 \pm 73.18$  , while stage IV resulted in a mean  $235,26 \pm 54,94$  . Results of different test with Mann -Whitney test got p value = 0.771 .

**Conclusions:** There was no significant differences of IL-35 expression levels in stage III and stage IV nasopharyngeal carcinoma undifferentiated type patients.

**Key words :** Nasopharyngeal carcinoma undifferentiated type, stage III, stage IV, Interleukin-35